

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HIV 感染者における腎臓障害と骨代謝異常の関連

研究代表者 柳澤 如樹 東京都立駒込病院感染症科 医員

研究要旨：HIV 感染者は、抗 HIV 薬の進歩に伴い生命予後が改善したが、骨代謝異常が重要な合併症となってきた。HIV 感染者は、非 HIV 感染者と比較して、骨代謝異常の有病率が高いことが報告されている。同様に、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）も重要な合併症であるが、CKD そのものが骨代謝異常のリスク因子として知られている。本研究では、都立駒込病院を受診した 40 歳以上の男性患者 99 例を対象に、腎臓障害の重症度をステージ分類と CGA 分類の双方を用いて、骨代謝異常との関連を検討した。骨代謝異常（骨減少症と骨粗鬆症）の割合は、WHO 診断基準で約 40-50%であった。BMI は骨密度と有意な関連を示した。ステージ分類、CGA 分類は共に、骨代謝異常を示す患者の分布と一定の傾向を示さなかった。

研究分担者：味澤 篤、東京都立駒込病院
感染症科 部長

研究協力者：関谷 綾子、東京都立駒込病
院糖尿病・内分泌科 医員

な合併症であるが、CKD そのものが骨代謝異常のリスク因子として知られている（CKD-mineral and bone disorder: CKD-MBD）。しかし、本邦では HIV 感染者における骨代謝異常と腎臓障害の関連を検証した報告は少ない。今回我々は男性 HIV 感染者を対象に、骨代謝異常の有病率を調査した。また、腎臓障害の程度と骨代謝異常との関連を検証するため、腎臓障害の重症度を従来のステージ分類に加えて、2012 年に本邦で提唱された CGA 分類を用いて評価した。

A) 研究目的

抗 HIV 薬による多剤併用療法（antiretroviral therapy; ART）が HIV 感染者の長期生存を可能にしたことにより、日常診療では感染症のコントロールだけでなく、慢性期合併症にも注意が必要である。これらの合併症の中でも、骨代謝異常は重要であり、HIV 感染者は非 HIV 感染者と比較して、骨代謝異常を示す割合が多いことが報告されている（JAMA 2004;292:191-201、AIDS 2006;20:2165-4）。同様に、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）も重要

B) 研究方法

2011 年から 2012 年当院感染症外来受診された男性 HIV 感染者のうち、骨代謝異常に大きな影響を及ぼすと考えられたステロイド使用歴のある患者、甲状腺疾

患の既往歴のある患者を除外した 99 例を対象とした。CGA 分類に従い eGFR を 6 区分〔[G1] 90 以上、[G2] 60～89、[G3a] 45～59、[G3b] 30～44、[G4] 15～29、[G5] 15 未満 (mL/min/1.73m²)〕、アルブミン尿の排泄量を 3 区分〔正常 (A1) 30 mg/gCr 未満；微量 (A2) 30 - 299 mg/gCr；顕性 (A3) 300 mg/gCr 以上〕に分け、CKD の重症度をイベント発症リスクから低リスク (緑)、中等度リスク (黄)、高リスク (オレンジ)、最高リスク (赤) の 4 色のヒートマップに示した。

骨塩定量は DXA 法 (Hologic 社) を用いて、腰椎および大腿骨頸部 (neck) の BMD (bone mineral density) を測定した。骨粗鬆症の診断基準は WHO (世界保健機関) の T-Score、および日本の YAM 値 (young adult mean) で分類した (表 1)。

統計学的解析には統計ソフト JMP 9.0 (SAS Institute Tokyo, Japan) を用いた。両側有意水準 5% と定義し、カテゴリ変数については Fisher の正確確率検定、連続変数については Wilcoxon の順位和検定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京都立駒込病院の倫理委員会の承認を得たものである。倫理性の確保の面から患者からの血液、採尿、骨塩定量の研究方法、意義を十分に説明後、個人情報保護を遵守し同意を得た。

C) 研究結果

対象患者の背景を表 2 に示す。骨代謝

異常 (骨減少症と骨粗鬆症の合計) の割合は、T-score を用いると腰椎では 42%、大腿骨頸部では 55% であった。一方、YAM を用いると、腰椎では 24%、大腿骨頸部では 31% であった (図 1)。

大腿骨頸部の骨密度において、T-score で骨代謝異常を示した群 (A 群; n = 54、55%) と示さなかった群 (B 群; n = 45、45%) に分類した場合、CGA 分類を用いた場合の患者分布を表 3 に示した。緑、黄、橙、赤の各ステージの分布は、A 群で 34 例、12 例、6 例、2 例、B 群で 22 例、19 例、2 例、2 例であった。CGA 分類を用いたハイリスク群 (橙 + 赤) の有病率は、A 群で 14.8% (8/54)、B 群で 8.9% (4/45) であった。一方、ステージ分類を用いた場合、ハイリスク群 (ステージ 3 以上) の有病率は、A 群で 16.7% (9/54)、B 群で 20.0% (4/45) であった (表 4)。

単変量解析を用いた BMD との関連因子の検索では、BMI (Body Mass Index) のみ有意差が認められた。一方、eGFR、ステージ分類および CGA 分類におけるハイリスク群 (ステージ分類 3 以上、CGA 分類 橙 + 赤) と BMD に有意な関連は本検討では認められなかった。

D) 考察

腎臓は、ミネラル代謝調節に大きな役割を果たしており、その異常は CKD の進行に伴って必発する (CKD 診療ガイド 2012)。今回の検討では、BMD との関連因子としては BMI のみが有意差を示し、eGFR とは関連が認められなかった。ま

た、CGA 分類とステージ分類を用いて、骨代謝異常を示す患者の分布を調査したが、一定の傾向は認められなかった。骨代謝には腎臓障害以外にも、さまざまな因子が関与している。また、今回調査対象とした患者では腎機能が著しく悪化している患者数が少なかったことも影響した可能性がある。今後は、さまざまなリスク因子を考慮し、長期的な前向き調査が必要である。

E) 結論

骨代謝異常は、男性HIV感染者の約40-50%に認められた。BMIはBMDと有意な関連を示した。ステージ分類、CGA分類は共に、骨代謝障害を示す患者の分布と一定の傾向を示さなかった。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

表1. 骨代謝異常の診断基準

骨粗鬆症学会	
正常	YAM 80%以上
骨減少症	YAM 70~80%
骨粗鬆症	YAM 70%未満
WHO 分類	
正常	T-score - 1SD 未満
骨減少症	T-score - 1 ~ < - 2.5SD
骨粗鬆症	T-score - 2.5SD 以上

表2. 患者背景

	全体	骨密度低下	正常	P 値
患者数	99	54	45	-
年齢 (中央値、範囲)	55 (40-78)	55 (40-77)	57 (40-78)	0.85
男性	99 (100)	54 (100)	45 (100)	NA
平均 BMD (g/cm ²)				
腰椎 (範囲)	0.95 (0.60-1.23)	0.85 (0.60-1.18)	1.07 (0.85-1.29)	NA
大腿骨頸部 (範囲)	0.79 (0.50-1.14)	0.7 (0.50-0.86)	0.91 (0.75-1.14)	NA
骨粗鬆症の古典的リスク因子				
平均 BMI (kg/m ²)	22.8(15.0-34.8)	22.0(15.0-30.9)	23.8(18.4-34.8)	0.02
喫煙歴	57 (58)	31 (57)	26 (58)	>0.99
飲酒	22 (22)	11 (20)	11 (24)	0.81
骨折の家族歴	7 (7)	6 (11)	1 (2)	0.18
骨折の既往	14 (14)	6 (11)	8 (18)	0.51
ステロイド使用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
HIV 関連データ				
CD4 数 (範囲)	419 (164-1286)	434 (164-941)	463 (208-1286)	0.43
ART 使用	99 (100)	54 (100)	45 (100)	NA
TDF 使用	61 (62)	36 (67)	25 (56)	0.36
PIs 使用	57 (58)	32(59)	25 (56)	0.86
その他				
eGFR (範囲)	74 (35-118)	73 (35-110)	76 (47-118)	0.56
ハイリスク群 (CGA 分類)	12 (12)	8(15)	4(9)	0.54
ハイリスク群(ステージ分類)	18 (18)	9 (17)	9 (20)	0.86
ハイリスク群 (CGA 分類; 橙 + 赤、ステージ分類; ステージ 3 以上)				

表 3. CGA 分類での分類

[A] 骨代謝異常あり (n = 54)

GFR grade	eGFR (mL/分/1.73m ²)	A1	A2	A3
G1	90	6	0	0
G2	60 ~ 89	28	9	2
G3a	45 ~ 59	3	3	0
G3b	30 ~ 44	1	1	1
G4	15 ~ 29	0	0	0
G5	< 15	0	0	0

緑 : 34 例 (63.0%) 黄 : 12 例 (22.2%) 橙 : 6 例 (11.1%) 赤 : 2 例 (3.7%)

[B] 骨代謝異常なし (n = 45)

GFR grade	eGFR (mL/分/1.73m ²)	A1	A2	A3
G1	90	5	2	1
G2	60 ~ 89	17	11	0
G3a	45 ~ 59	6	1	2
G3b	30 ~ 44	0	0	0
G4	15 ~ 29	0	0	0
G5	< 15	0	0	0

緑 : 22 例 (48.9%) 黄 : 19 例 (42.2%) 橙 : 2 例 (4.4%) 赤 : 2 例 (4.4%)

表 4 ステージ分類で分類

ステージ分類	ステージ 3 以上	ステージ 3 未満
A 群 : 骨代謝異常あり, 人(%)	9 (16.7%)	45 (83.3%)
B 群 : 骨代謝異常なし, 人(%)	9 (20.0%)	36 (80.0%)

図1. 骨代謝異常の割合

